



EURÓPSKA ÚNIA
Európsky fond regionálneho rozvoja
OP Integrovaná infraštruktúra 2014 – 2020

KARTA PROJEKTU



EÚ fond	Európsky fond regionálneho rozvoja	
Výzva	Výzva na predkladanie žiadostí o poskytnutie nenávratného finančného príspevku na podporu mobilizácie excelentných výskumných tímov v oblastiach špecializácie RIS3 SK v Bratislavskom kraji	
Kód výzvy	OPVaI-VA/DP/2018/2.1.1-05	
Kód projektu v ITMS2014+	313021Y920	
Názov projektu	Štúdium štruktúrnych zmien komplexných glykokonjugátov v procese dedičných metabolických a civilizačných ochorení	
Subjekt/prijímateľ pomoci	Chemický ústav Slovenskej akadémie vied	
Partner 1	Centrum experimentálnej medicíny SAV	
Partner 2	SITNO PHARMA s. r. o.	
	COV	770 696,57 EUR

	NFP	720 297,11 EUR
	VZ	50 399,46 EUR
Obdobie realizácie projektu	01/2020 – 06/2023	
Miesto realizácie projektu	SR/ Bratislavský kraj / Bratislava - mestská časť Karlova Ves	
Doména inteligentnej špecializácie	Zdravie obyvateľstva a zdravotnícke technológie	
Hlavné relevantné SK NACE odvetvie	86909 - Ostatná zdravotná starostlivosť i. n.	
Funkčné väzby	Q86 – Zdravotníctvo	
Predmet výskumu		
<ul style="list-style-type: none"> ○ komplexná analýza biologických a biochemických ukazovateľov ako výsledok zmien biosyntézy glykokonjugátov v procese patologickej zmeny bunky, ○ výskum v oblasti využitia sofistikovaných analytických metód v štruktúrnej analýze diagnosticky zaujímavých látok, ktoré indikujú patologickejšiu zmenu bunky, ○ výskum a vývoj nových diagnostických platforiem ako nových analytických nástrojov pri identifikácii patologickej zmeny organizmu najmä v ich skorých začiatkoch ako aj počas terapie. 		
Výstupy do praxe		
<ul style="list-style-type: none"> ○ klinické uplatnenie rôznych validovaných metódik (NMR, MS) v praxi na diagnostikovanie dedičných metabolických ochorení, ○ pochopenie molekulárnej podstaty interakcie proteoglykanov a chitozanových derivátov s kvartérnymi amonióvymi skupinami aromatických zlúčenín a ich glykokonjugátov, ○ príprava neinvazívneho diagnostického testu, ktorý využije novú platformu detekcie glykobiomarkerov z ľudskej tekutiny, 		

- príprava ultracitlivých biosenzorov a bioanalytických zariadení s použitím nanočastíc (NP) s imobilizovanými glykánmi, protilátkami alebo lektínmi založených na ultracitlivých ampérometrických a optických detekčných metódach
- chemická syntéza prípravy modifikovaných prírodných sacharidových štruktúr, ktoré môžu byť dôležité pre štúdium nových funkcií glykánov s potencionálom nových imunomodulátorov ,
- uplatnenie nového prístupu v diagnostike - hmotnostnej spektrometrie (MALDI -TOF a ESI) v highthroughput analýze a definovaní glykoprotílu ľudskej tekutiny (N- a O- glykoproteomu) ,
- nové poznatky týkajúce sa stability glykokonjugátov /glykoproteínov, glykopeptidov a glykolipidov/ v podmienkach komplexných biologických tekutín,
- vytvoreniu biomedicky orientovaného konzorcia v spolupráci špičkových slovenských vedcov s medzinárodnými skúsenosťami a zahraničných vedcov, lekárskech, klinických a ďalších výskumných inštitúcií v oblasti vrodených metabolických a civilizačných chorôb.

Dávame do pozornosti

- Ťažiskom výskumu Chemického ústavu SAV je štúdium chémie a biochémie sacharidov a iných biologicky aktívnych molekúl so zameraním aj na biomedicínsku oblasť. Špecifiká projektu spočívajú vo vysoko rozlišovacom skúmaní komplexného biologického materiálu (ľudských tekutín,..) a to využívaním moderných a dosiaľ neetablovaných postupov pri identifikácii skorých glyko-biomarkerov ako súčasti „multiomics“ prístupu pri popisovaní molekulových základov ochorení. V minulosti sa sacharidy považovali len za zásobníky energie a ako stavebné prvky na podporu bunkových štruktúr. Glykány sú však komplexné sacharidy pozostávajúce zo sacharidových jednotiek navzájom spojených a naviazaných na proteíny a lipidy. Glykomika ako vedecká disciplína, ktorá študuje štruktúru a funkciu glykánov. Napriek intenzívnemu výskumu v oblasti genomiky a proteomiky je stále veľa otázok, na ktoré nemožno nájsť odpoveď analýzou genómu a/alebo proteómu a je preto potrebné do úvahy vziať aj glykomiku a/alebo glykoproteomiku. Za inovatívne považujeme aj využitie kombinácie mnohých najmodernejších analytických metód, od analýzy povrchových markerov buniek, cez profil bioaktívnych molekúl až po analýzu biosyntetických procesov na genomickej úrovni.
- Projekt je zameraný aj na vývoj inovatívnych techník a metód na báze biočipových analytických metód a hmotnostnej spektrometrie umožňujúcich efektívnu analýzu glykánových biomarkerov, vývoj, validáciu a aplikáciu inovatívnych metód a postupov využívajúcich biočipy, nanotechnológie a najmodernejšie bioanalytické techniky pre detekciu glykánových biomarkerov metabolických a civilizačných ochorení , ktore su svojou inovativnostou vyznamne aj z medzinárodného hľadiska.

- Väčšina dedičných metabolických a civilizačných ochorení je život ohrozujúcich a invalidizujúcich. Uplatnenie NMR a MS v diagnostike dedičných metabolických ochorení má veľký prínos z národného a medzinárodného hľadiska pre zlepšenie starostlivosti o pacientov. Včasná diagnostika ochorení zabráni nezvratnému poškodeniu organizmu pacienta a umožní jeho inklúziu do spoločnosti.
- Prijímateľ svojim vedeckým a vývojovým zámerom sa orientuje na doménu- Zdravie obyvateľstva a zdravotnícke technológie a to v oblasti inovatívnych diagnostických a terapeutických postupov a produktov personalizovanej/precíznej medicíny. Rozvojom analytických nástrojov v diagnostike a ich aplikáciou do rôznych oblastí života dochádza k zvyšovaniu kvality života človeka a smeruje k zlepšeniu zdravotného stavu obyvateľstva. Z ekonomického hľadiska je tak prínosom pre spoločnosť zníženie nákladov na zdravotnú starostlivosť. Z medzinárodného hľadiska môžu publikované výsledky ako prípadové štúdie doplniť chýbajúce informácie pre jednotlivé diagnózy.

Odborné aktivity projektu

Prijímateľ - Chemický ústav Slovenskej akadémie vied

Výskumná aktivita 1 - Diagnostika zriedkavých dedičných metabolických ochorení NMR spektroskopiou

Nezávislý výskum a vývoj: v rámci existujúcej spolupráce s Národným ústavom detských chorôb sa od r. 2011 ChÚ SAV spolupodieľame na diagnostickom procese zriedkavých metabolických porúch (DMP) analýzou telových tekutín (moč, krvné sérum) pomocou vysoko rozlíšenej nukleárnej magnetickej rezonančnej spektroskopie (NMR) v spojení s hmotnostnou spektrometriou (MS). NMR spektroskopie a MS spektrometrie sú rýchle metódy, ideálne na diagnostiku ochorení. Cieľom je uplatniť NMR spektroskopiu s odborným a metodickým zázemím v diagnostike a pochopení molekulárnych príčin rôznych dedičných metabolických ochorení s dôrazom na Lyzozómové choroby (LSD) : Pompeho choroba, Mukopolysachridózy (I-IV), Mukolipidózy. Ďalej, Salla ochorenie, izovalérová acidúria, deficit dehydrogenázy kyseliny jantárovej, deficit aminoacylázy, deficit dehydrogenázy dimetyl glycinu a prolidázy. Do najpočetnejšej skupiny patria pacienti testovaní na nedostatočnosť guanidinoacetát metyl transferázy (GAMT) a Pompe

Partner 1 - Centrum experimentálnej medicíny SAV

Výskumná aktivita 8 - In vivo a in vitro výskum patofyziologických mechanizmov v chronických civilizačných ochoreniach a starnutí

Téma 1 - Za účelom generovania nových poznatky v oblasti glykobiológie a glykomiky získame a popíšeme charakteristické glykoprotily z krvného séra rôznych kmeňov potkanov. Vo výskumnej aktivite 8 budeme objasňovať súvislosti medzi glykozylačnými zmenami a patofyziológou organizmov vo vybraných experimentálnych modeloch metabolických porúch. Na *in vivo* úrovni vyhodnotíme vplyv nutričnej intervencie pomocou tukovej diéty resp. fruktózovej diéty, v porovnaní s kontrolnou stravou, na profilovanie sérových glykánov a dáme ich do súvislosti so sledovanými biochemickými metabolickými parametrami. Na úrovni *in vitro* vyhodnotíme vplyv rôznych patologických mechanizmov zahrnutých v metabolických ochoreniach a starnutí (nutrientom indukovaný metabolický stres, expozícia oxidantom a prozápalovým cytokínom) na funkčné parametre buniek (viabilita, produkcia intracelulárnych RFK, expresia prozápalových a stres-responsívnych proteínov) a zároveň vplyv na

<p>ochorenie. Obidve ochorenia sú liečiteľné a preto je dôležitá ich včasná diagnostika.</p> <p>Výskumná aktivita 2 - Biologicky aktívne sacharidy a glykokonjugáty – ich štruktúra a vlastnosti</p> <p>Nezávislý výskum a vývoj: štruktúra sacharidov a ich derivátov (substituovaných rôznymi skupinami, napr. N-acetyl, sulfo, karboxy a pod.), ako aj glykokonjugátov, je nevyhnutná pre pochopenie úlohy týchto molekúl v biologických systémoch.</p> <p>Primárnym cieľom aktivity projektu je analýza molekulovej štruktúry, ako aj fotochemických, antioxidačných, cytotoxických a genotoxických účinkov nových syntetických derivátov sacharidov, vrátane sacharidov heparínového a chitózového typu, ich derivátov s kvartérnymi amóniovými skupinami, N-aryl a N-heteroaryl aromatických zlúčenín a ich glykokonjugátov. Hlavnými metódami výskumu budú metódy vysokorozlíšenej NMR spektroskopie ako aj metódy kvantovej chémie.</p> <p>Výskumná aktivita 3 - Vývoj inovatívnych diagnostických a kontrolných postupov a metód na základe analýzy proteínových a glykánových markerov</p> <p>Nezávislý výskum a vývoj: výskumná aktivita je zameraná na prípravu nových analytických platforiem, glykorozpoznávacích biočipových systémov a ich aplikáciu v analýze biomedicínsky relevantných látok vo výskume ochorení, akými sú napr. rakovina hrubého čreva, autoimunitné ochorenia a ochorenia spôsobené patogénmi. Nosným prvkom tejto aktivity sú moderné bioanalytické technológie využívajúce biočipy a biosenzory založené na lektínoch umožňujúce citlivé, univerzálne a vysoko výkonné glykoprofilovanie molekúl za súčasnej minimalizácie spotreby vzoriek a ostatných bioelementov - microarray, povrchová plazmónová rezonancia (SPR) a elektrochemická impedančná spektroskopia (EIS). Cieľom</p>	<p>celulárny glykoprofil. Výstupom projektu by mohol byť modelový glykomický nástroj základného výskumu na testovanie terapeutických prístupov s perspektívou odporúčaní pre klinický výskum.</p>
--	---

výskumnej činnosti bude experimentálny vývoj neinvazívneho testu na prítomnosť identifikovaného biomarkera/ov v telesných tekutinách pacientov /moč a krv/ na báze biočipu.

Výskumná aktivita 4 - Identifikácia nových glykobiomarkerov rôznych typov onkologických ochorení a uplatnenie nových analytických Platforiem

Nezávislý výskum a vývoj: vývoj spoľahlivej diagnostiky rakoviny v počiatocnom štádiu, kt. zvýši šancu na skorú a účinnú liečbu pacientov s týmto ochorením. Cieľom aktivity je v návrh prípravy a uplatnenie ultracitlivých biosenzorov a bioanalytických zariadení s použitím nanočastíc (NP) s imobilizovanými glykánmi, protilátkami alebo lektínmi založených na ultracitlivých ampérometrických a optických detekčných metódach.

Výskumná aktivita 5 - Výskum imunobiologickej účinnosti synteticky pripravených oligosacharidových epitopov

Nezávislý výskum a vývoj: cieľom aktivity je zlepšenie kvality života v zmysle zefektívnenia biomedicínskeho výskumu zameraného na výskum a vývoj anti-kandidovej subcelulárnej vakcíny, na základe imunobiologickej efektívnosti syntetických glykooligosacharidov mimikujúcich štruktúru dominantných molekulových vzorov patogenicity *Candida albicans*. Toto predstavuje komplexný prístup k charakterizovaniu ich efektorových funkcií ako imunomodulátorov prirodzenej a adaptívnej imunity.

Výskumná aktivita 6 - Štruktúrna analýza glykokonjugátov vo vzťahu k symptomatike niektorých metabolických ochorení

Nezávislý výskum a vývoj: cieľom aktivity je vysokocitlivá cieleňá diagnostika patologických stavov s nešpecifickými príznakmi a symptómami

<p>a monitoring metabolitov/ biomarkerov a genetického pozadia, ktorý je relevantný pre dané ochorenie. Biomarkery, resp. panel biomarkerov má nesmiernu vedeckú a klinickú hodnotu a záujem v lekárskej praxi. Sú užitočné počas celého ochorenia: *- pred určením diagnózy môžu byť využité na skríning a odhad rizika; *- počas diagnostikovania indikujú rozsah ochorenia, jeho stupňovanie a výber počiatočnej terapie; *- počas liečby môžu pomôcť monitorovať liečbu, vybrať vhodnú terapiu. Vďaka základnému výskumu a rýchlemu rozvoju progresívnych technológií počet biomarkerov s klinickou hodnotou rastie. "Personalizácia" liečby a prevencia ochorenia sa dostáva do popredia záujmu spoločnosti. Sledovanie hladín niektorých metabolitov s genetickým pozadím sa stalo dôležitým nástrojom pri detekcii skorej fázy ochorenia.</p>	
	<p>Partner 2 - SITNO PHARMA s. r. o.</p> <p>Výskumná aktivita 7 - Štúdium integrity biologických tekutín v podmienkach precíznej diagnostiky štruktúry glykokonjugátov – biomarkerov niektorých metabolických a civilizačných chorôb</p> <p>Téma: Plánovaná aktivita spoločnosti Sitno Pharma s.r.o. nadväzuje na riešenie súčasných výziev zlepšenia výroby lyofilizovaných biopreparátov. Preferencia bude hlavne v stratégii dehydratácie proteínov, ktorá spracúva proteíny, často používané ako biofarmaceutiká. Okrem toho budú v rámci cieľov aktivity uplatnené ďalšie fyzikálne prístupy / kryoochrana, dehydratácia, etc./ doplnené a usmerňované inovatívnym prvkom matematického modelovania na optimalizáciu lyofilizácie, ako výsledok dlhoročných skúseností kľúčového vedeckého pracovníka. Veľmi dôležitý a nedávny výstup jeho práce v oblasti lyofilizácie je komerčný software na matematické modelovanie, simuláciu, scale-up a optimalizáciu</p>

	<p>lyofilizačných cyklov. Software a príslušný manuál bol vypracovaný počas jeho pôsobenia vo firme Process Systems Enterprise v Londýne:</p> <p>Výsledok experimentálnych modelov stabilizácie bude analyticky monitorovaný na úrovni celkového glykoproteómu, v stanovení jeho glykoprotifilu ako aj niektorých diagnosticky významných glykoproteínov – krvný Transferrin, Apolipoprotein CIII.</p>
Odborní garanti v projekte	
<p>Prijímateľ - Chemický ústav Slovenskej akadémie vied</p> <p>RNDr. Ján Mucha, PhD., kľúčový vedecký pracovník je samostatný vedecký pracovník, odborník na: molekulárnu biológiu a technológie rekombinantnej DNA, proteínové inžinierstvo a heterológnu expresiu (baktérie, kvasinky, bunky hmyzu- bakulovírus expresný system), genetické inžinierstvo, mutačnú analýzu v štúdiu vzťahu štruktúry-funkcie glykoproteínov, analýzu glykokonjugátov, aberantnú glykozylácia pri dedičných metabolických poruchách – Kongenitálne ochorenia glykozylácie a niektorých poruchách katabolizmu glykokonjugátov – Lyzozómových chorôb. Z molekulárnej glyko-biológie 35 CC publikácií, 892 citácií vo WoS a SCOPUS s HI 16. 2 patenty USA a EÚ č.: 00904677.2 US č.: 09/913858 a č: 01919367.1-2405-EP0102352. Pôsobil 10 rokov v Centre aplikovanej genetiky - University of Natural Resources and Applied Life Sciences vo Viedni. Vedúci glyko-skupiny viedol študentov a doktorandov v odbore molekulárna glykobiológia vyšších organizmov. Ako zodpovedný riešiteľ alebo spoluriešiteľ sa podieľal na riešení mnohých vedeckých projektov FWF Austria, Austrian bank - Jubileums forschung. Jeden semester ako hostujúci profesor na Uni Furrier , Grenoble, a jeden semester na U of T, Toronto. Od roku 2003 pracuje na Chemickom ústave SAV. Ako zodpovedný riešiteľ alebo spoluriešiteľ sa podieľal na riešení</p>	<p>Partner 1 - Centrum experimentálnej medicíny SAV</p> <p>Ing. Zuzana Brnoliaková, PhD. - samostatný vedecký pracovník. Absolvovala Fakultu chemickej a potravinárskej chémie STU v Bratislave. Doktorandské štúdium ukončila v r. 2004 v ÚEFT CEM SAV v odbore biochémia. Má bohaté skúsenosti v oblasti v predklinického farmakologického výskumu metabolizmu, venovala sa úlohe voľných radikálov na subcelulárnej, celulárnej a tkanivovej úrovni, skúmala vplyv oxidačného stresu indukovaného hyperglykémiou na rozvoj chronických komplikácií v spojení s diabetes mellitus. V rokoch 2005 – 2007 absolvovala študijný pobyt na Chemistry Department, Indiana University, U.S.A (abnormálna glykozylácia ľudských glykoproteínov, klinické štúdie rakoviny prsníka a prostaty). Bola súčasťou tímu, ktorý dotiahol a patentoval vývoj špeciálnej bioanalytickej metódy na diagnostiku ochorení pomocou profilovania sérových glykánov. Pôsobila na rôznych úrovniach riešenia domácich projektov (vedúca, zástupkyňa vedúceho, spoluriešiteľ) a projektov z EÚ. Vydala vlastnú monografiu, má rozmanitú publikačnú činnosť a početné citačné ohlasy. Je členkou Slovenskej toxikologickej spoločnosti - SETOX (od r. 2010) a vedúcou Oddelenia tkanivových kultúr a biochemického inžinierstva na ÚEFT CEM SAV (od r. 2020).</p>

<p>mnohých vedeckých projektov (APVV, VEGA, ESF-Glycosciences). Ma praktické skúsenosti s riadením projektov zo ŠF OP VaV (ITMS: 26240120031, 26220120054, 26210120029, 26230120008), manažuje „Centrum excelentnosti pre glykomiku“ na Chemickom ústave SAV.</p>	
	<p><u>Partner 2 - SITNO PHARMA s. r. o.</u></p> <p><u>Prof. Ing. Pavol Rajniak, DrSc.:</u> externý zamestnanec Sitno Pharma s.r.o. v hlavnom pracovnom pomere na Fakulte chemickej a potravinárskej technológie STU v Bratislave. Publikácie 45 / referencie 1000 / H-index 18 (údaje z 18.3.2021). Od roku 1998 do roku 2014 pracoval vo vedeckých výskumných a vývojových laboratóriách poprednej farmaceutickej spoločnosti Merck & Co., Inc., Pennsylvania, USA. Od roku 2014 do roku 2016 pracoval vo Výskumnom centre farmaceutického inžinierstva v Grazi a od roku 2016 do roku 2018 v softvérovej spoločnosti Process Systems Enterprise (PSE) v Londýne. Na všetkých týchto pracoviskách boli jeho kľúčovými úlohami vývoj, rozširovanie a matematické modelovanie lyofilizácie. Je kľúčovým autorom publikácie časopisov: S.C. Tsinontides, P. Rajniak, D. Ham, W. A. Hunke, J. Plak, S.D. Reynolds: Zmrazenie - sušenie - zásady a postupy úspešného rozšírenia výroby. Intern. J. of Pharmaceutics, 280 (2004) 1-14. Táto publikácia má momentálne 154 citácií podľa voľne dostupnej databázy služby Google Scholar. Je tiež hlavným autorom komerčne dostupného softvéru gPROMS/gLYO vyvinutého a distribuovaného spoločnosťou PSE na modelovanie primárneho a sekundárneho sušenia počas lyofilizácie.</p>

Iné relevantné info/kontakty/web

Prijímateľ - Chemický ústav Slovenskej akadémie vied

Kontaktné osoby:

RNDr. Ján Mucha, CSc.

Tel.č.: 02 59410351

Mail: jan.mucha@savba.sk

Bc. Katarína Koňušiaková

Tel.č.: 02 59410295

Mail: katarina.konusiakova@savba.sk

Webové sídlo: <http://chem.sk/>

Partner 1 - Centrum experimentálnej medicíny SAV /

Kontaktné osoby:

Riaditeľka CEM SAV: doc. RNDr. Oľga Pecháňová, DrSc.

Tel.č.: +421 2 32 29 6020

E-mail: olga.pechanova@savba.sk

Ing. Zuzana Brnoliaková, PhD.

Tel.č.: + 421 2 32 295 716

E-mail: zuzana.brnoliakova@savba.sk

Webové sídlo: <http://cem.sav.sk/>

Partner 2 - SITNO PHARMA s. r. o.

Kontaktné osoby:

Konateľ: Ing. Ľudovít Černák, CSc.

Mail: l.cernak@sitno.sk

Ing. Vladimír Žvak, CSc.

Tel.č.: +421 907 727 456

Mail: vladimir.zvak@gmail.com

Webové sídlo: www.sitnopharma.sk

